

## BAB 2

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1. Histologi Pembuluh Darah

##### 2.1.1. Struktur umum pembuluh darah

Struktur dan komposisi umum dari pembuluh darah hampir sama pada seluruh sistem kardiovaskular. Komposisi dari dinding pembuluh darah adalah *extracellular matrix* (ECM) yang mempunyai kandungan elastin, kolagen, dan *glycosaminoglycans*. Dinding pembuluh darah terdiri atas tiga bagian yaitu tunika intima, tunika media, dan tunika adventisia. Batas antara tunika intima dan tunika media disebut lamina elastika interna, dan batas antara tunika media dan tunika adventisia adalah lamina elastika externa. Pada arteri yang normal tunika intima terdiri atas *monolayer cells* dan ECM yang dikelilingi oleh jaringan ikat, serat saraf, dan pembuluh darah kecil dari adventisia. Tunika media mendapatkan nutrisi dan oksigen dari lumen pembuluh darah (Robbins&Cotrans, 2007).

Pembuluh darah terdiri atas lapisan-lapisan sebagai berikut (Eroschenko, 2010):

- a. Tunika intima (tunika interna) terdiri atas selapis sel endotel yang membatasi permukaan dalam pembuluh. Di bawah endotel adalah lapisan subendotel, terdiri atas jaringan penyambung jarang halus yang mengandung sel otot polos yang berperan untuk kontraksi pembuluh darah.
- b. Tunika media terdiri dari sel-sel otot polos yang tersusun melingkar (sirkuler). Pada arteri, tunika media dipisahkan dari tunika intima oleh

suatu membrana elastik interna. Membran ini terdiri atas elastin, berlubang-lubang sehingga zat-zat dapat berdifusi melalui lubang-lubang yang terdapat dalam membran dan memberi makan sel-sel yang terletak jauh di dalam dinding pembuluh. Pada pembuluh besar, sering ditemukan membrana elastika externa yang lebih tipis yang memisahkan tunika media dari tunika adventisia yang terletak di luar.

- c. Tunika adventisia terdiri atas jaringan penyambung dengan serabut-serabut elastin. Pada pembuluh yang lebih besar, vasa vasorum (pembuluh dalam pembuluh) bercabang-cabang luas dalam tunika adventisia.
- d. Vasa vasorum memberikan metabolit-metabolit untuk tunika adventisia dan tunika media pembuluh-pembuluh besar, karena lapisan-lapisannya terlalu tebal untuk diberi makanan oleh difusi dari aliran darah.

#### 2.1.2 Endotel pembuluh darah

Sel endotel melapisi bagian dalam lumen dari seluruh pembuluh darah dan berperan sebagai penghubung antara sirkulasi darah dan sel-sel otot polos pembuluh darah. Disamping berperan sebagai sawar fisik antara darah dan jaringan, sel endotel juga memfasilitasi berbagai fungsi yang kompleks dari sel otot polos pembuluh darah dan sel-sel di dalam kompartemen darah. Sel endotel mempunyai beberapa peranan penting diantaranya adalah mengatur resistensi vaskular, metabolisme hormon, regulasi inflamasi dan mempengaruhi pertumbuhan sel tipe lain khususnya sel otot polos. Sebagai membran *monolayer* yang selektif permeabel sel endotel mengatur pertukaran molekul baik yang berukuran besar maupun

kecil yang mengenai dinding vaskular. Hubungan interendotel dapat berkurang atau hilang karena berbagai macam penyebab gangguan hemodinamik seperti hipertensi dan zat vasoaktif (Kumar *et al.*, 2007).

Berikut merupakan contoh substansi vasoaktif yang dikeluarkan oleh endotel pembuluh darah (Halcox&Quyyumi, 2006) :

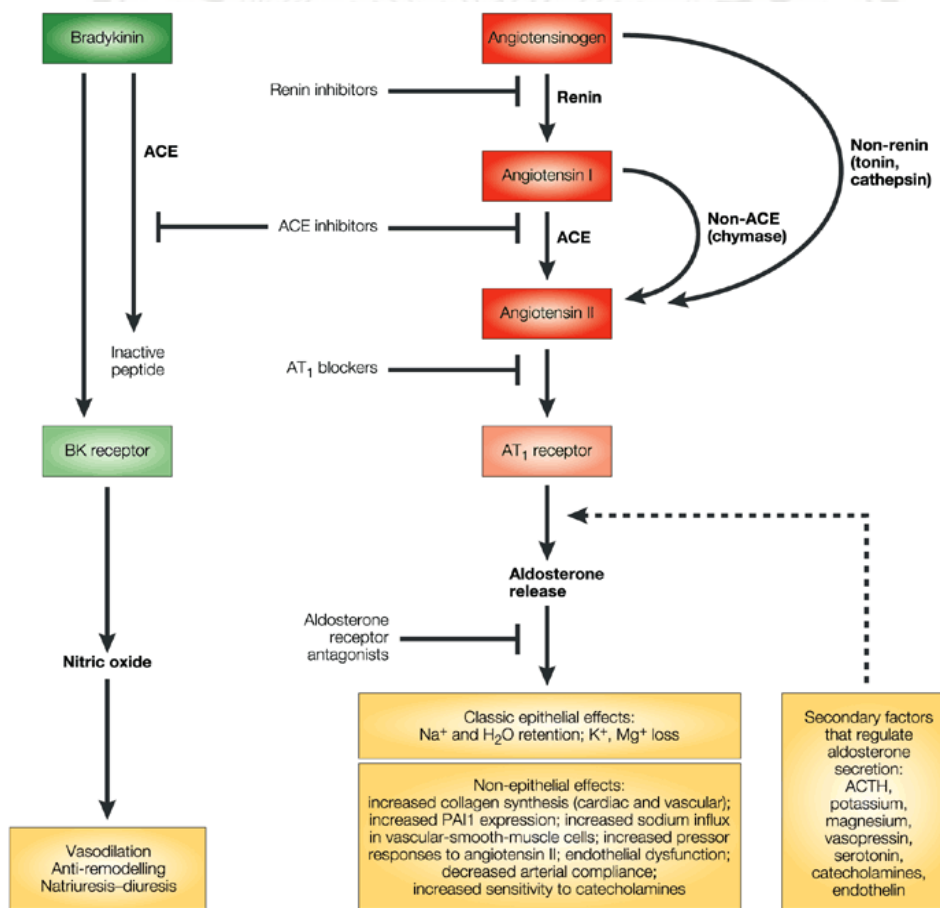
#### 1. Nitrit Oksida (NO)

Selama beberapa dekade, telah terbukti bahwa NO tidak hanya berperan dalam mengatur tonus vasomotor melainkan juga berperan dalam homeostasis pembuluh darah dan saraf serta proses imunologik. NO endogen diproduksi melalui perubahan asam *amino L-arginine* menjadi *L-citrulline* oleh enzim *NO-synthase* (NOS). NO yang dihasilkan oleh NOS tipe III di dalam endotel akan berdifusi ke dalam otot polos pembuluh darah yang akan mengaktifkan enzim *guanylate cyclase*. Bersama dengan peningkatan *Cyclic Guanosine Monophosphat* (cGMP), akan terjadi relaksasi dari otot polos pembuluh darah. Jadi hasil akhir dari peningkatan NO akan terjadi vasodilatasi.

#### 2. Angiotensin

Sel endotel juga memproduksi mediator-mediator yang merangsang vasokonstriksi, yaitu endothelin, prostaglandin dan angiotensin II serta mengatur tonus pembuluh darah dengan cara mempertahankan keseimbangan produksi NO dengan produksi angiotensin II sebagai vasodilator dan vasokonstriktor, angiotensin II diproduksi oleh sel endotel pada jaringan lokal. Enzim yang mengatur produksi angiotensin II adalah *angiotensin converting enzyme* (ACE),

bersifat proteolitik, disintesis oleh sel endotel, diekspresikan pada permukaan sel endotel dan mempunyai aktivitas di bawah pengaruh angiotensin I. Angiotensin I diproduksi melalui pemecahan dari suatu makromolekul prekursor angiotensinogen di bawah pengaruh renin, suatu enzim proteolitik yang dihasilkan oleh ginjal. Angiotensin II berikatan dan mengatur tonus otot polos pembuluh darah melalui reseptor angiotensin yang spesifik. Angiotensin II dapat memberi efek regulasi terhadap berbagai aktivitas fungsional otot polos pembuluh darah, termasuk kontraksi (vasokonstriksi), pertumbuhan, proliferasi dan diferensiasi. Kerja dari angiotensin II berlawanan dengan kerja NO.

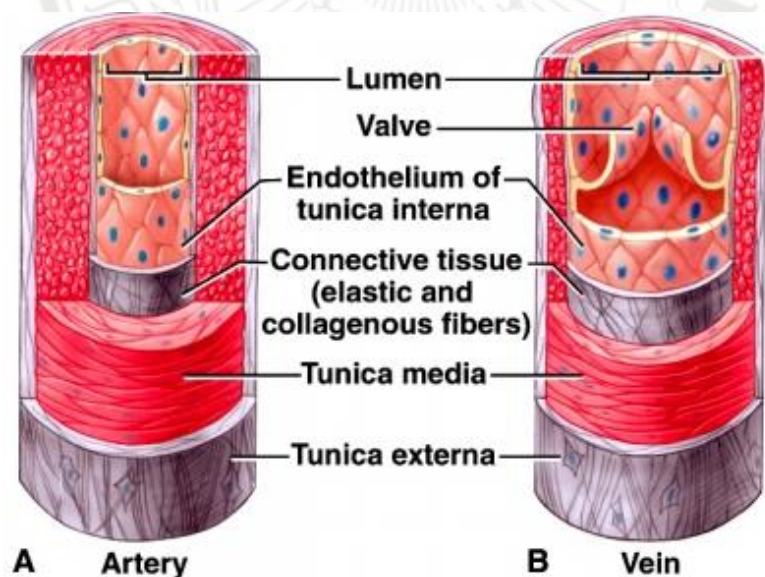


(Halcox&Quyyumi, 2006)

Gambar 2.1. *Renin-Angiotensin System System*

### 2.1.3. Otot polos pembuluh darah

Sel otot polos juga mensintesis ECM seperti kolagen, elastin, proteoglikan dan merangsang faktor pertumbuhan dan sitokin. Pada keadaan terangsang baik secara fisiologis maupun farmakologis sel otot polos pembuluh darah juga dapat bervasokonstriksi dan juga vasodilatasi. Jika terdapat *injury* atau kerusakan pada dinding endotel maka sel otot polos akan bermigrasi ke bagian intima untuk berproliferasi menjadi lapisan tunika intima yang baru disebut dengan neointima. Namun proliferasi otot polos yang berlebihan mengakibatkan stenosis lumen yang dapat menghambat laju aliran darah terutama pembuluh darah kecil seperti arteri koroner. Komponen yang menyusun arteri dan vena pembuluh darah berbeda disesuaikan dengan karakteristik darah yang diangkut (Robbins & Cotrans, 2007).



(Robbins & Cotrans, 2007)

Gambar 2.2. A. Komponen arteri; B. Komponen vena

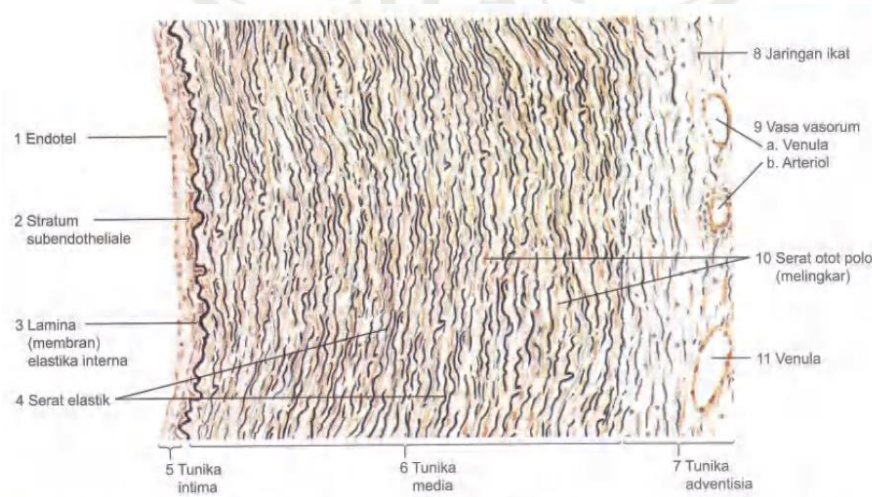
Keterangan : Arteri mempunyai tunika media yang lebih tebal dari vena sehingga otot polos lebih banyak dan tekanan lebih tinggi, oleh karena itu arteri disebut reservoir tekanan. Sedangkan vena memiliki lumen yang diameternya lebih besar sehingga disebut reservoir darah (Robbin & Cotrans, 2007).



#### 2.1.4. Aorta

Aorta terdiri dari beberapa lapisan, yaitu (Eroschenko, 2007):

- a. Tunika intima (endothelium) terdiri atas selapis sel endotel, dan di bawahnya ada lapisan subendotel yang mengandung serat jaringan ikat yang terdiri dari serat elastis dan sedikit serat otot polos. Bagian bawah dari jaringan ikat ini ada membrana elastica interna, yang mengandung serat elastis yang bersusun rapat membentuk berkas.
- b. Tunika media (membrana fenestrata) terdiri terutama atas otot polos dan serat elastis. Ada pula sedikit serat kolagen dan urat saraf. Lapisan ini sangat tebal dan inilah yang membuat pembuluh elastis ini jadi sangat bingkas. Pada lapisan ini, di daerah pangkal lebih banyak serat elastis daripada serat otot polos dan makin jauh dari jantung jumlah serat elastis menyusut dan serat otot bertambah.
- c. Tunika adventisia terdiri terutama atas jaringan ikat, berupa serat kolagen dan sedikit serat elastis. Disini terdapat pula vasa vasorum dan urat saraf, yang bercabang dan masuk ke tunika media.



(Eroschenko, 2010)

Gambar 2.3. Dinding arteri elastik besar: aorta (potongan transversal). Pulasan: pulasan elastik. Pembesaran lemah

Dinding aorta terdiri dari tiga lapisan, yaitu: intima, media, adventisia. Bagian intima tipis, media berisi serat-serat elastik dan otot polos yang membentuk lapisan spiral yang kemudian menjadi penguat dinding aorta, sementara adventisia memasok nutrisi untuk aorta dengan adanya arteri dan vena. Ketebalan dinding aorta normal adalah  $< 89,98\mu\text{m}$  (Josiane *et al.*, 2004).

#### 2.1.5. Arteri

Berdasarkan ukurannya, arteri dapat diklasifikasikan menjadi arteri besar atau arteri elastis, arteri ukuran sedang atau arteri muskuler, dan arteriola (Eroschenko, 2010).

##### a. Arteri besar (arteri elastin) termasuk aorta dan cabang-cabang besarnya.

Arteri jenis ini mempunyai sifat-sifat sebagai berikut:

- Intima, dibatasi oleh sel-sel endotel. Pada arteri besar membrana basalis subendotel kadang-kadang tidak terlihat. Membrana elastika interna tidak selalu ada.
- Lapisan media terdiri adventisia tidak menunjukkan membrana externa, relatif tidak berkembang dan mengandung serabut-serabut elastin dan kolagen.

##### b. Arteri ukuran sedang dan kecil memiliki lapisan muskuler yang tebal.

Sel-sel ini bercampur dengan sejumlah serabut elastin serta kolagen dan proteoglikan.

##### c. Arteriola merupakan pembuluh arteri yang paling kecil (halus),

berdiameter kurang dari 0,5 mm dan relatif mempunyai lumen yang sempit. Memiliki tunika intima dengan tanpa lapisan subendotel dan

umumnya tidak mempunyai membrana elastik interna. Lapisan media adalah lapisan sel-sel otot polos yang tersusun melingkar. Lapisan adventisia tipis, tidak berkembang dengan baik dan tidak menunjukkan adanya membrana elastik externa.

#### 2.1.6. Vena

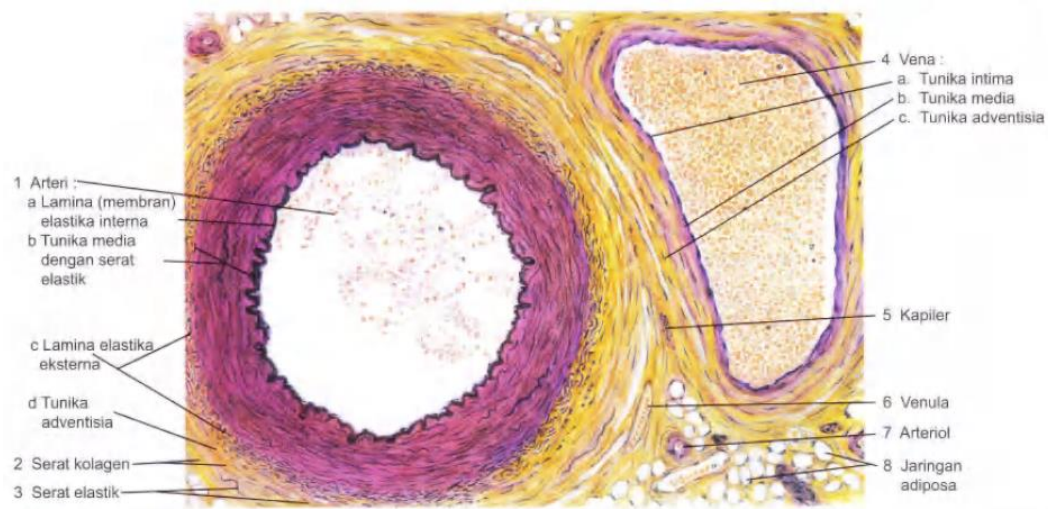
Tunika intima terdiri dari endothelium (selnya pipih selapis) dan subendothelium (jaringan ikat tipis langsung berhubungan dengan tunika adventisia). Tunika media tidak ada. Tunika adventisia yang terdiri dari jaringan ikat longgar dengan serabut kolagen yang membentuk berkas-berkas longitudinal, sel fibroblast dan sel otot polos tampak diantaranya (Price, 2006).

Vena digolongkan menjadi (Singh, 2011):

- a. Venula, garis tengah 0,2 – 1 mm, ditandai oleh tunika intima yang terdiri atas endotel, tunika media tebal yang terdiri atas lapisan sel otot polos, dan lapisan adventisia merupakan lapisan yang paling tebal, terdiri atas jaringan penyambung yang kaya akan serabut-serabut kolagen.
- b. Vena ukuran kecil atau sedang dan mempunyai garis tengah 1 – 9 mm. Tunika intima biasanya mempunyai lapisan subendotel yang tipis, tetapi hal ini pada suatu saat mungkin tidak ada. Tunika media terdiri atas berkas-berkas kecil otot polos yang bercampur dengan serabut-serabut kecil kolagen dan jala-jala halus serabut elastin. Lapisan kolagen adventisia berkembang dengan baik.
- c. Vena besar mempunyai tunika intima yang berkembang dengan baik. Tunika media jauh lebih kecil, dengan sedikit sel-sel otot polos dan

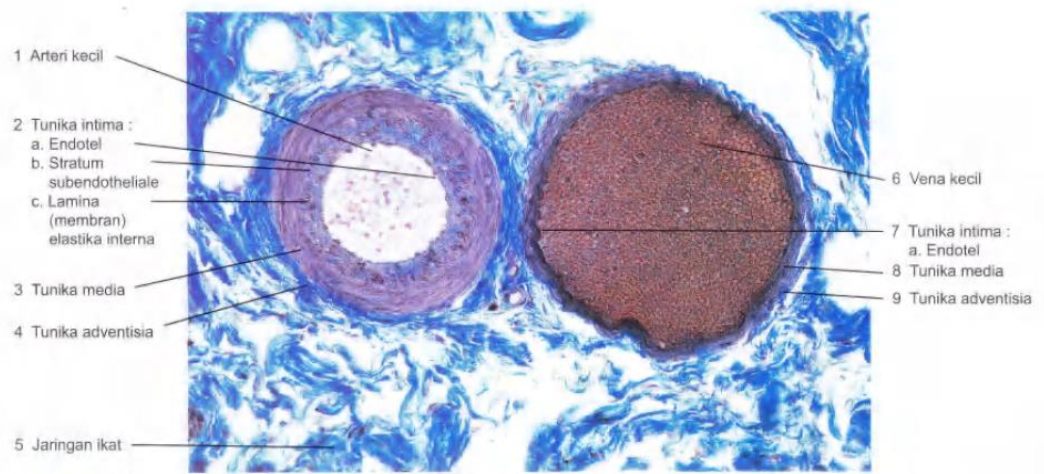


banyak jaringan penyambung. Tunika adventisia adalah lapisan yang paling tebal dan pada pembuluh yang paling besar dapat mengandung berkas-berkas longitudinal otot polos. Vena ukuran-kecil atau sedang menunjukkan adanya katup-katup di dalamnya. Struktur ini terdiri atas 2 lipatan semilunaris dari lapisan dalam pembuluh yang menonjol ke dalam lumen. Mereka terdiri atas jaringan penyambung elastin dan dibatasi pada kedua sisinya oleh endotel. Katup-katup khususnya banyak pada vena anggota badan (lengan dan tungkai). Mereka mendorong darah vena ke arah jantung berkat kontraksi otot-otot rangka yang terletak di sekitar vena.



(Eroschenko, 2010)

Gambar 2.4. Arteri dan vena muskular (potongan transversal). Pulasan: pulasan elastik. Pembesaran lemah



(Eroschenko, 2010)

Gambar 2.5. Arteri dan vena dalam jaringan ikat padat tidak teratur di duktus deferens. Pulasan: hematoxilin besi dan biru Alcian. 64 x.

#### 2.1.7. Kapiler

Kapiler tersusun atas selapis sel endotel yang berasal dari mesenkim, melingkar dalam bentuk tabung, mengelilingi ruang silindris, garis tengah rata-rata kapiler berkisar dari 7 sampai 9  $\mu\text{m}$  (Price, 2006).

Kapiler dapat dikelompokkan dalam 3 jenis menurut struktur dinding sel endotel, yaitu (Kumar, 2007):

- a. Kapiler kontinu. Susunan sel endotel rapat.
- b. Kapiler fenestrata atau perforata ditandai oleh adanya pori-pori diantara sel endotel. Kapiler perforata biasanya ditemukan dalam jaringan-jaringan dimana terjadi pertukaran-pertukaran zat dengan cepat antara jaringan dan darah, seperti yang terdapat pada ginjal, usus, dan kelenjar endokrin.
- c. Kapiler sinusoid, berkelok-kelok dan garis tengahnya sangat besar (30-40  $\mu\text{m}$ ), sirkulasi darah lambat, tidak memiliki dinding yang dibatasi kontinu oleh sel-sel endotel, tetapi terbuka pada ruang-ruang antara sel,

dan adanya sel dengan dinding bulat selain sel endotel yang biasa dengan aktivitas fagositosis. Kapiler sinusoid terutama ditemukan pada hati dan organ-organ hemopoetik seperti sumsum tulang dan limpa. Struktur ini diduga bahwa pada kapiler sinusoid pertukaran antar darah dan jaringan sangat dipermudah, sehingga cairan darah dan makromolekul dapat berjalan dengan mudah bolak-balik antara kedua ruangan tersebut.

Kapiler-kapiler beranastomosis (berhubungan satu dengan lainnya) membentuk jala-jala antar arteri-arteri dan vena-vena kecil. Arteriol bercabang menjadi pembuluh-pembuluh kecil yang mempunyai lapisan otot polos yang tidak kontinyu, yang disebut metarteriol. Metarteriol bercabang menjadi kapiler-kapiler yang membentuk jala-jala. Konstriksi metarteriol membantu mengatur, tetapi tidak menghentikan sama sekali sirkulasi dalam kapiler, dan mempertahankan perbedaan tekanan dalam dua sistem. Suatu cincin sel-sel otot polos yang disebut sfinkter, terdapat pada tempat asal kapiler dari metarteriol. Sfinkter prekapiler ini dapat menghentikan sama sekali aliran darah dalam kapiler. Seluruh jala-jala tidak berfungsi semua secara serempak, dan jumlah kapiler yang berfungsi dan terbuka tidak hanya tergantung pada keadaan kontraksi metarteriol tetapi juga pada anastomosis arteriovenosa yang memungkinkan metarteriol langsung mengosongkan darah ke dalam vena-vena kecil. Antar hubungan ini banyak sekali pada otot rangka dan kulit tangan dan kaki. Bila pembuluh-pembuluh anastomosis arteriovenosa berkontraksi, semua darah harus berjalan melalui jala-jala kapiler. Bila relaksasi, sebagian darah mengalir langsung ke vena bukan

mengalir ke dalam kapiler. Sirkulasi kapiler diatur oleh rangsang syaraf dan hormon (Kumar *et al.*, 2007).

Tubuh manusia luas permukaan jala-jala kapiler mendekati 6000m<sup>2</sup>. Garis tengah totalnya kira-kira 800 kali lebih besar daripada garis tengah aorta. Suatu unit volume cairan dalam kapiler berhubungan dengan luas permukaan yang lebih besar daripada volume yang sama dalam bagian sistem lain. Aliran darah dalam aorta rata-rata 320 mm/detik, sedangkan dalam kapiler sekitar 0,3 mm/detik. Sistem kapiler dapat dimisalkan dengan suatu danau di mana sungai-sungai masuk dan keluar, dindingnya yang tipis dan alirannya yang lambat, kapiler merupakan tempat yang cocok untuk pertukaran air dan solut antara darah dan jaringan-jaringan (Junquiera, 2007).

## 2.2. Aterosklerosis

### 2.2.1. Definisi dan etiologi aterosklerosis

Aterosklerosis digambarkan sebagai pembuluh darah arteri yang kaku. Proses inflamasi yang kronik yang dalam patofisiologinya melibatkan lipid, thrombosis, dinding vaskular dan sel-sel imun. Aterosklerosis merupakan penyebab tersering penyakit arteri koroner, penyakit arteri karotis, penyakit arteri perifer dan merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas di dunia. (Strom JB *et al.*, 2011).

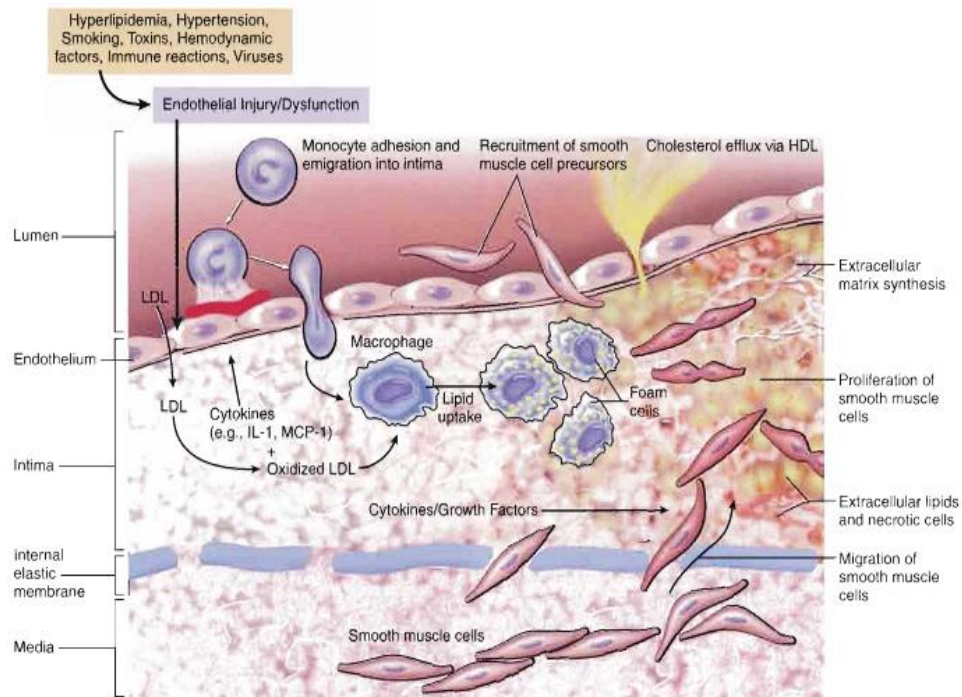
Aterogenesis dimulai saat terjadi jejas pada endotel akibat berbagai faktor risiko dengan berbagai intensitas. Salah satu penjejas utama endotel adalah *Low Density Lipoprotein* (LDL) plasma yang tinggi. LDL akan mengalami oksidasi menjadi LDL-oks yang mudah sekali menempel dan



menumpuk pada dinding pembuluh darah, menjadi deposit lipid. Penumpukan ini menyebabkan jejas pada endotel. Pada keadaan terjejas, endotel normal akan menjadi endotel yang hiperpermeabel, yang ditunjukkan dengan terjadinya berbagai proses eksudasi (misalnya: protein, glukoprotein) dan infiltrasi monosit ke dalam lapisan pembuluh darah, akibat peningkatan adhesivitas terhadap lipoprotein, leukosit, platelet dan kandungan plasma lain. Selain itu, endotel terjejas juga memiliki prokoagulan yang lebih banyak dibanding antikoagulan, serta mengalami pemacuan molekul adesi leukosit seperti L-selektin, integrin, *platelet-endothelial-cell adhesion molecule* (PECAM)-1 dan molekul adesi endotel seperti E-selektin, P-selektin, *intracellular cell adhesion molecule* (ICAM-1) dan *vascular-cell adhesion molecule* (VCAM-1). Keadaan ini mengakibatkan makromolekul lebih mudah menempel pada dinding pembuluh darah, sehingga mengakibatkan jejas pada endotel. Respon inflamasi yang terjadi pada aterosclerosis diperantarai oleh makrofag derivat monosit dan limfosit T, yang apabila berlanjut akan meningkatkan jumlah makrofag dan limfosit yang bermigrasi. Aktivasi makrofag dan limfosit menimbulkan pelepasan enzim hidrolitik, sitokin, kemokin dan faktor pertumbuhan, yang dapat menginduksi kerusakan lebih lanjut, dan akhirnya menimbulkan nekrosis fokal. Respon inflamasi ini apabila terus berlanjut akan menstimulasi migrasi dan proliferasi miofosit yang saling bercampur pada area inflamasi dan membentuk lesi intermedia. Apabila inflamasi tidak mereda, maka arteri akan mengalami remodeling, yaitu penebalan dan



pelebaran dinding pembuluh darah secara bertahap hingga lumen pembuluh darah tidak dapat berdilatasi kembali (Simionescu, 2007).



(Simionescu, 2007)

Gambar 2.6. Penebalan Tunika Intima  
Etiologi aterosklerosis adalah multifaktorial, tetapi ada berbagai

keadaan yang erat kaitannya dengan aterosklerosis yaitu faktor genetik, penyakit jantung koroner, stroke, penyakit pembuluh darah perifer, usia, kelamin pria, kebiasaan merokok, dislipidemia, hipertensi, obesitas, diabetes melitus, kurang aktifitas fisik dan menopause (Guyton, 2014).

### 2.2.2 Faktor resiko aterosklerosis

- Faktor resiko mayor :

#### a. Hiperkolesterolemia

Hiperkolesterolemia merupakan gangguan metabolisme kolesterol yang disebabkan oleh kadar kolesterol dalam darah melebihi batas normal. Ketidaknormalan metabolisme kolesterol tersebut ditandai

salah satunya dengan peningkatan kolesterol LDL ( $\geq 160$  mg/dl) (Orviyanti, 2012).

Hiperkolesterol memudahkan LDL menyusup ke dalam intima dan akan mengalami oksidasi tahap pertama sehingga terbentuk gugus hidroksil pada sel endotel dan otot polos pembuluh darah. Radikal hidroksil ini akan bereaksi dengan asam lemak tidak jenuh atau *polyunsaturated Fatty Acid* (PUFA) yang merupakan struktur dari membran sel termasuk sel endotel sehingga dapat menimbulkan reaksi peroksidasi lipid yang akan menghasilkan peroksidasi peroksid. LDL teroksidasi dan lipid peroksida yang terbentuk merusak sel endotel pembuluh darah dan terjadi disfungsi sel endotel (Robert, 2009).

Disfungsi sel endotel akan menurunkan produksi dan bioaktivitas faktor vasodilatasi lokal, khususnya NO atau nama lainnya *Endothelium Derivate Relaxing Factor* (EDRF) (Ghasemi *et al.*, 2007). Disfungsi sel endotel akan memicu terbentuknya molekul VCAM-1, ICAM-1 (Mittal *et al.*, 2009). Molekul ini dapat melekatkan dan menarik monosit dan menembus lapisan endotel dan masuk ke dalam lapisan intima (Okada *et al.*, 2008). LDL teroksidasi akan difagosit oleh makrofag. Semakin banyak LDL teroksidasi semakin banyak difagosit oleh makrofag dan membentuk sel busa (Nakashima *et al.*, 2007). LDL teroksidasi juga merangsang sel-sel otot polos pembuluh darah dan kemudian akan berproliferasi sehingga jumlahnya semakin banyak dan mempertebal dinding pembuluh darah dan membentuk atheroma (Hackam, 2006).

## b. Hipertensi

Beberapa penelitian membuktikan bahwa peningkatan tekanan darah *systole* maupun *diastole*, merangsang peningkatan resiko aterosklerosis. Resiko ini meningkat sejalan dengan derajat keparahan hipertensi. Pada individu dibawah umur 45 tahun, hiperkolesterolemia tampaknya sebagai faktor resiko paling utama, sedangkan hipertensi sebagai faktor resiko pada individu yang lebih tua. Pemberian terapi anti hipertensi dapat menurunkan insiden penyakit yang berhubungan dengan aterosklerosis, terutama stroke dan iskemi pada jantung. Hipertensi dapat disebabkan oleh karena stres psikologis, dimana pada kondisi ini akan diproduksi hormon adrenalin dari medulla adrenal. Pelepasan adrenalin akan mengaktivasi reseptor  $\beta$ -adrenergik. Aktivasi reseptor  $\beta$  ini, pada jantung akan meningkatkan influks kalsium ke dalam sel jantung sehingga mengakibatkan denyut jantung meningkat, dan berhubungan dengan adanya peningkatan tekanan sistolik. Keadaan ini mengakibatkan perubahan hemodinamik, sehingga menimbulkan jejas endotel yang merupakan awal aterosklerosis. Penderita hipertensi sering mengalami peningkatan kadar angiotensin II, yang merupakan vasokonstriktor poten dengan menstimulasi perkembangan miosit, sehingga memperberat aterogenesis. Angiotensin II berikatan dengan reseptor spesifik miosit, menghasilkan aktivasi fosfolipase C yang dapat meningkatkan konsentrasi kalsium intraseluler dan kontraksi miosit, meningkatkan sintesis protein dan hipertrofi miosit, serta meningkatkan aktivitas

lipoksigenase yang dapat meningkatkan inflamasi dan oksidasi LDL (Jimenez *et al.*, 2007).

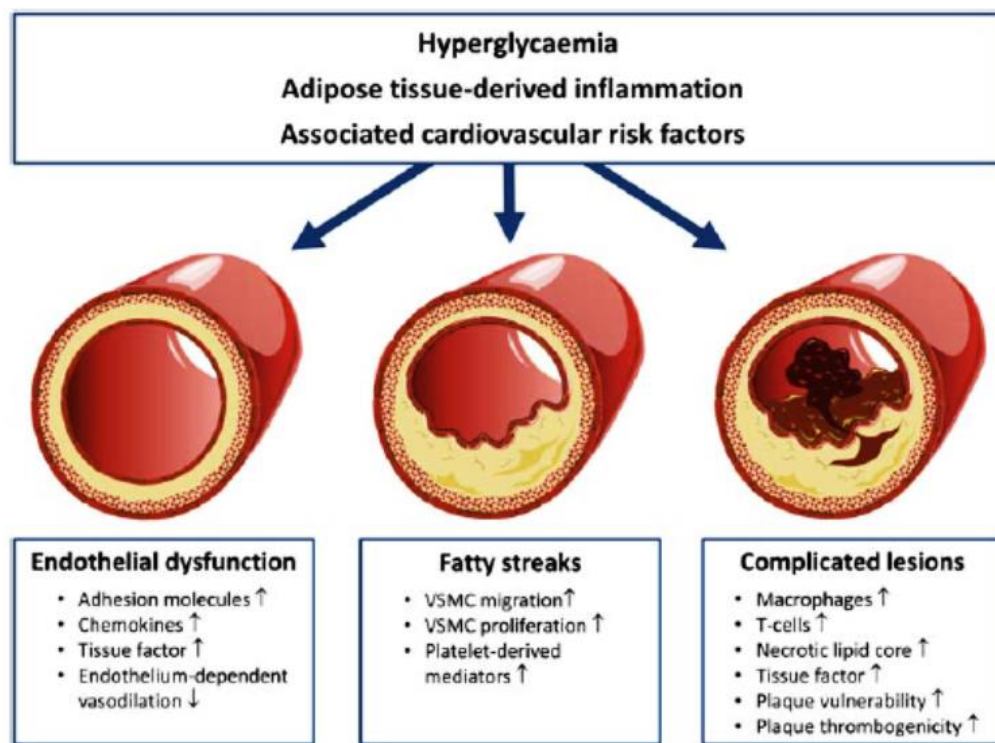
c. Merokok

Ditemukan hubungan yang kuat dan menetap antara merokok sigaret dengan komplikasi dari aterosklerosis, yaitu *ischaemic heart disease*. Hubungan ini paling kuat terjadi pada pria yang berumur 35-55 tahun. Resiko ini akan menurun setelah penghentian merokok. Belum jelas bagaimana rokok menyebabkan aterosklerosis. Penyebab paling mungkin adalah perangsangan sistem syaraf simpatis oleh nikotin, pergantian O<sub>2</sub> di dalam molekul Hb dengan karbon monoksida, peningkatan daya lekat trombosit, dan peningkatan permeabilitas endotel, yang dirangsang oleh unsur pokok yang ada di dalam rokok (Silbernagl, 2010).

d. Diabetes Melitus

Kelainan metabolik ini dapat menimbulkan kelainan aterosklerosis pada umur dini dan mempercepat progresivitasnya. Perkembangan lesi aterogenik dipertimbangkan meliputi proses inflamasi yang kompleks. Tahap awal perkembangan plak dikenal dengan disfungsi endotel, dimana hiperglikemia merupakan salah satu faktor resiko, selain interaksi langsung dari sitokin-peradangan jaringan, seperti *tumor necrosis factor alfa* (TNF- $\alpha$ ), dan *inter leukin 6* (IL-6) mengaktifkan endotel. Sel-sel inflamasi akan memasuki dinding pembuluh darah, dan tahap ini dikenal dengan pembentukan *fatty streak*, dimana otot polos vaskular berproliferasi dan bermigrasi dari media

kedalam lesi yang menambah perkembangan lesi. Tahap berikutnya dikenal dengan pembentukan inti lipid nekrotik, melalui apoptosis dan kematian sel, dan peningkatan aktivitas proteolitik dan akumulasi lipid. Plak ini yang bersifat stabil dapat berubah menjadi tidak stabil, yang dikarakteristik dengan inti lipid nekrotik yang besar, infiltrasi sel inflamasi, dan kapsul fibrous yang tipis dan rapuh (Hess *et al.*, 2012)



(Hess *et al.*, 2012)

Gambar 2.7. Kerentanan pembuluh darah

Hiperglikemia, sitokin inflamasi jaringan, disertai berbagai faktor resiko kardiovaskular mempengaruhi fase aterogenesis pasien dengan diabetes, yang berkontribusi terhadap lesi komplikasi yang dapat ruptur dan menyebabkan kejadian koroner akut (Hess *et al.*, 2012)

- Faktor resiko minor (Robert, 2009):
  - a. Kurangnya gerak fisik atau olah raga yang teratur
  - b. Stress emosional



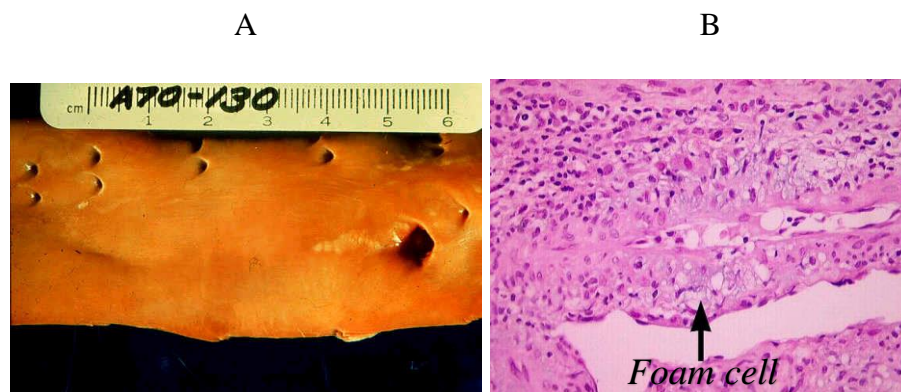
- c. Pemakaian kontrasepsi oral
- d. Hiperuricemia
- e. Obesitas
- f. Makanan tinggi karbohidrat

### 2.2.3. Klasifikasi lesi aterosklerosis

Aterosklerosis merupakan penyakit yang menyerang pembuluh darah besar dan sedang. Lesi utamanya berbentuk plak menonjol pada tunika intima yang mempunyai inti berupa lemak (terutama kolesterol dan ester kolesterol) dan ditutup oleh *fibrous cap* (Stapleton *et al.*, 2010).

#### 1. Lesi aterosklerosis awal berupa *fatty streak* (lapisan lemak)

*Fatty streak* yaitu penumpukan lemak pada daerah subintima. Secara makroskopis, *fatty streak* tampak sebagai daerah berwarna kekuningan pada permukaan dalam arteri. Pada umumnya berbentuk guratan dengan lebar 1-2mm dan panjang sampai 1 cm. *Fatty streak* ditandai dengan pengumpulan sel-sel besar yang disebut sel busa (*foam cell*) di subintima. Sel busa ini pada mulanya adalah makrofag yang memfagosit ox-LDL (Viral, 2013).



(Viral, 2013)

Gambar 2.8. A. Fatty Streak; B. *Foam cell* (Pulasan: HE. Pembesaran 400x)

## 2. *Fibrous plaque*

*Fibrous plaque* merupakan lesi utama dari aterosklerosis karena menjadi sumber manifestasi klinis penyakit. Lesi ini paling sering dijumpai di aorta abdominalis, arteri koronaria, arteri poplitea, aorta descendens, arteri karotis interna, dan pembuluh darah yang menyusun sirkulus wilisi. Secara mikroskopis perubahan arteri banyak terjadi di tunika intima dimana terjadi akumulasi monosit, limfosit, *foam cell*, dan jaringan ikat. Juga dijumpai bagian tengah lesi yang nekrotik berisi debris sel dan kristal kolesterol yang ditutupi oleh jaringan fibromuskular mengandung banyak sel-sel otot polos dan kolagen. Pada lesi ini juga disertai *fibrous cap* yang merupakan kumpulan sel otot polos dalam matriks jaringan ikat (Junqueira, 2007)

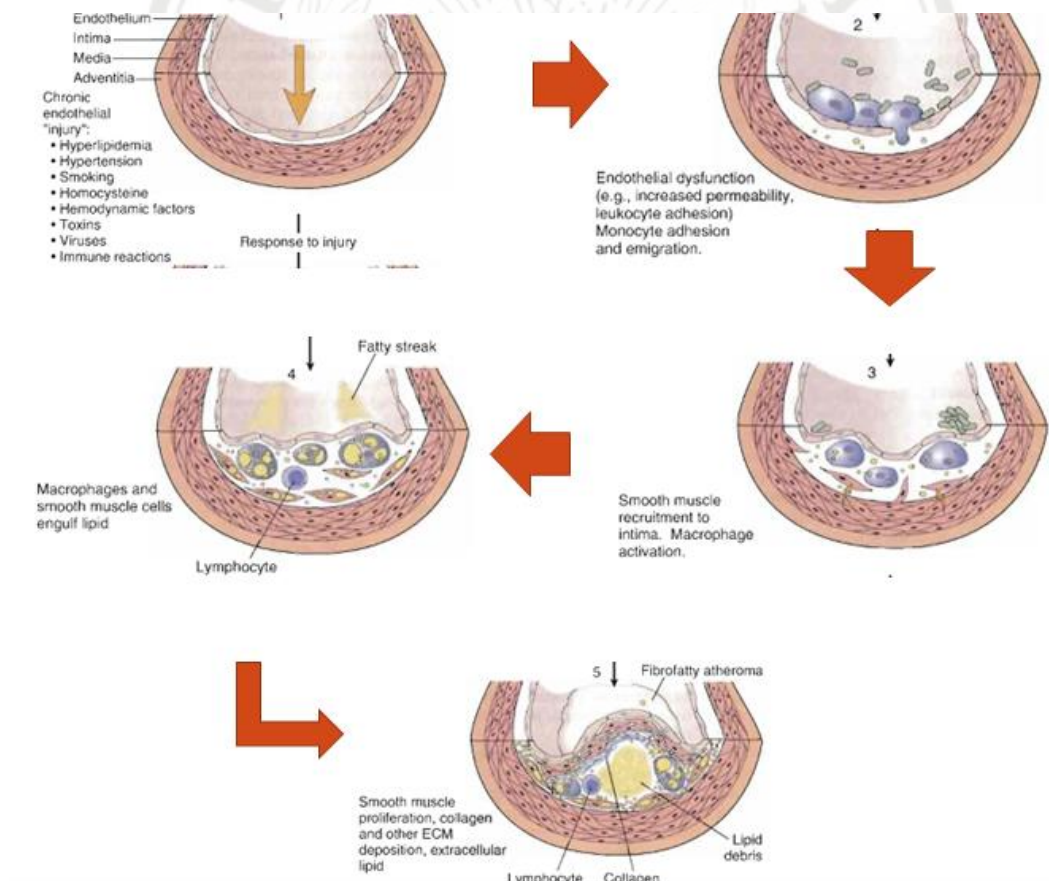
Manifestasi klinis yang dapat timbul mengikuti pembentukan *fibrous plaque* adalah (Hess, 2012),:

- a. Kalsifikasi, yang menyebabkan pembuluh darah menjadi kurang lentur dan mudah pecah.
- b. Ulserasi pada permukaan plak yang dapat menyebabkan kaskade agregasi trombosit yang pada akhirnya dapat membentuk trombus dan menyumbat aliran darah.
- c. Pada pembuluh darah besar, bagian ateroma yang terlepas dapat menyebabkan emboli pada bagian distal pembuluh darah.
- d. Ruptur endotel atau kapiler pada bagian plak, dapat menyebabkan perdarahan di dalam plak dan penekanan pada plak terhadap tunika media dan menyebabkan terjadinya atropi serta berkurangnya

jaringan elastik sehingga dapat meningkatkan terbentuknya aneurisma.

#### 2.2.4. Patogenesis aterosklerosis

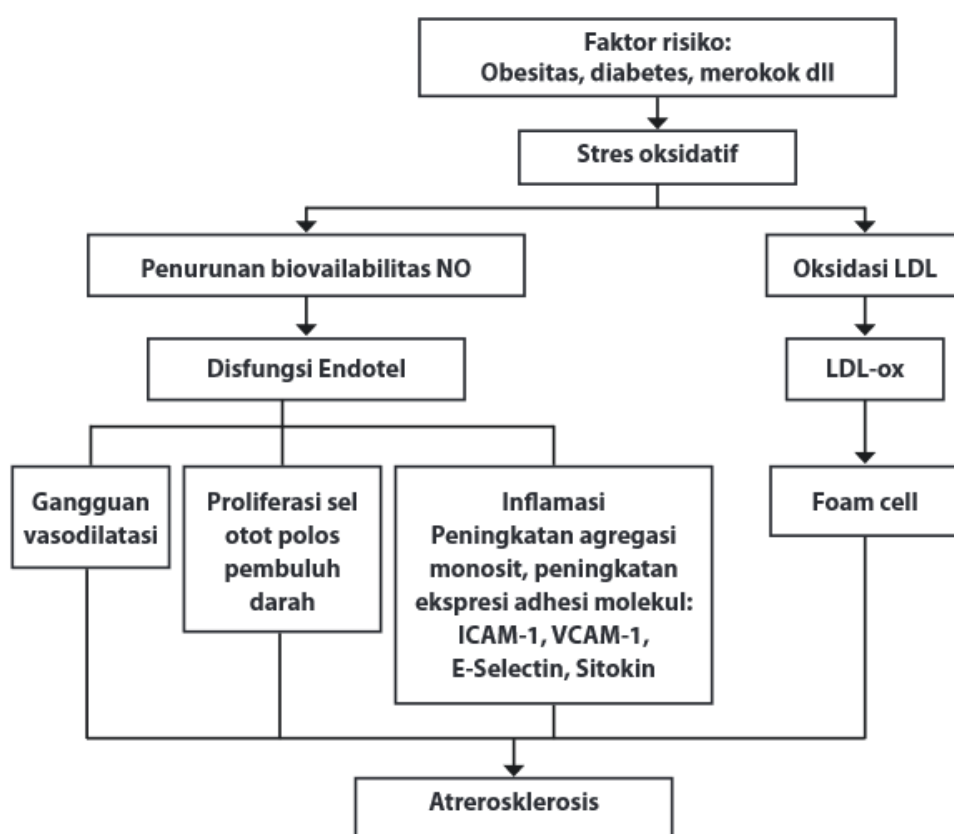
Patogenesis aterosklerosis merupakan proses interaksi kompleks yang terjadi di endotel. Lipid dan inflamasi telah terbukti memiliki peran penting terhadap terjadinya disfungsi endotel. Disfungsi endotel merupakan awal mula proses aterogenesis. Rangsangan biokimiawi atau mekanis dapat menimbulkan *endothelial injury* (jejas endotel). Disfungsi endotel menyebabkan peningkatan permeabilitas vaskular, adhesi, dan infiltrasi monosit dan sel T, serta peningkatan *growth factor* (Hall, 2012).



(Hall, 2012)

Gambar 2.9. Gambar Tahapan Pembentukan Aterosklerosis

Beberapa penelitian dan literatur menunjukkan bahwa disfungsi endotel disebabkan oleh penurunan bio-availabilitas NO yang disebabkan salah satunya oleh stres oksidatif. Stres oksidatif merupakan ketidakseimbangan antara oksidan dan antioksidan yang disebabkan oleh peningkatan jumlah *reactive oxygen species* (ROS) atau *reactive nitrogen species* (RNS) dibandingkan dengan sistem pertahanan antioksidan endogen tubuh (Afanas'ev, 2011).



(Afanas'ev, 2011)

Gambar 2.10. Patogenesis Aterosklerosis

#### 2.2.5. Proses inflamasi aterosklerosis karena peningkatan LDL

LDL dimodifikasi secara oksidatif oleh logam transisional seperti *iron* (Fe) dan *copper* (Cu), yang mempunyai pengaruh terhadap semua sel utama di dinding arteri seperti sel endotel, sel otot polos, dan

monosit/makrofag. Mekanisme oksidasi LDL in-vivo yang fisiologis diperkirakan dimediasi oleh *superoxide*, *myeloperoxidase*, *15-lypoxigenase*, *peroxynitrite*, dan *Thiol* melalui sistem yang berbeda (Eberlein, 2008).

Patogenesis aterosklerosis pada disfungsi endotel yang disebabkan ox-LDL adalah melalui aktivasi *lectin-like* ox-LDL reseptor yang disebut LOX-1. LOX-1 adalah reseptor ox-LDL pada sel endotel. TNF- $\alpha$  menginduksi ekspresi LOX-1 pada sel endotel kapiler. Ox-LDL terikat pada LOX-1 untuk masuk ke dalam sel dan menginduksi pembentukan ROS. Kerusakan endotel oleh ox-LDL melalui jalur ROS. ROS seperti *superoxyde anions*, *hydroxyl radical*, *hydrogen peroxide* dapat menyebabkan kerusakan serius pada DNA, protein, dan lipid (Hotamsil, 2010).

ROS mengganggu keseimbangan redoks normal dan akhirnya membuat sel dalam keadaan stress oksidatif. Pada tingkat seluler, ROS bertindak sebagai *messenger* kedua pada berbagai sinyal transduksi dan ROS terbentuk sebagai respon terhadap proliferasi, diferensiasi, penuaan sel, dan kematian sel. ROS yang dibentuk intraseluler menyebabkan aktivasi protein kinase dan faktor transkripsi NF-kB. Ikatan ox-LDL ke LOX-1 mengawali aktivasi NF-kB, yang selanjutnya akan merangsang seluruh gen yang menjadi targetnya, terutama gen yang berkaitan dengan inflamasi (Libby, 2013).

### 2.3. Induksi Aterosklerosis

Minyak babi dapat meningkatkan kadar kolesterol dalam darah hewan coba dikarenakan minyak babi memiliki kandungan asam lemak jenuh yaitu sekitar 38-



43% dan kolesterol. Pemberian minyak babi secara terus menerus selama 14 hari mengakibatkan kadar kolesterol dan trigliserida meningkat disertai dengan peningkatan lipoprotein (hiperlipoproteinemia) dalam darah. Peningkatan lipoprotein ini memicu peningkatan kolesterol total, LDL dan trigliserida yang menyebabkan hewan coba dalam kondisi hiperkolesterolemia (Ade, 2008).

Penelitian pada tikus percobaan dapat menginduksi kondisi hiperkolesterolemia dengan cara pemberian pakan yang ditambah kolesterol 2%, minyak babi 5%, dan asam kolat 0,2%. Pemberian pakan ini selama 8 minggu dapat meningkatkan kolesterol darah dan menginduksi terbentuknya *foam cell* secara bermakna (Ali *et al.*, 2006).

Pemberian diet kaya kolesterol yang berkomposisi minyak babi sebanyak 2 gram, asam kolat 0,02 gram dan kuning telur puyuh rebus 1 gram. Bahan-bahan tersebut ditambah aquades hingga 2ml, diberikan dengan metode sonde lambung dan ditambah pakan standar selama 28 hari terbukti mampu menginduksi plak aterosklerosis yang bermakna (Riko, 2016).

Minyak babi mempunyai kandungan kolestrol yang lebih tinggi dibandingkan dengan minyak hewani lainnya dan minyak nabati. Induksi aterosklerosis pada tikus (*high-fat/high-cholesterol*) perlu diet yang ditambah dengan asam kolat (*cholic acid*). Dengan diet tersebut dapat merubah gambaran lipoprotein menjadi lebih aterogenik, yaitu menurunkan kadar *High Density Lipoprotein* (HDL) dan meningkatkan LDL plasma. Diet aterogenik tanpa penambahan asam kolat akan meningkatkan baik HDL maupun LDL, asam kolat berfungsi menurunkan kadar HDL (Srivastava, 2008).

#### 2.4. Antioksidan

Antioksidan adalah senyawa pemberi elektron (*electron donor*). Secara biologis, antioksidan adalah senyawa yang mampu meredam dampak negatif oksidan dalam tubuh. Keseimbangan antara oksidan dan antioksidan sangat penting dalam menjaga integritas dan berfungsinya membran lipid, protein sel dan asam nukleat serta mengontrol transduksi signal dan ekspresi gen dalam sel imun. Pada kondisi normal, molekul *scavenger* atau antioksidan berperan mengkonversi senyawa oksigen reaktif menjadi H<sub>2</sub>O untuk mencegah produksi senyawa oksigen reaktif yang berlebihan. Antioksidan mentransformasikan radikal bebas menjadi spesies yang kurang reaktif sehingga membatasi efek toksiknya (Setiawan dan Suhartono, 2006).

Sistem antioksidan dibagi menjadi kelompok enzimatis dan non enzimatis. Antioksidan enzimatis sering disebut sebagai antioksidan primer, terdiri dari enzim *glutathione peroxidase*, *catalase* dan *superoksida dismutase* (SOD). Antioksidan enzimatis bekerja dengan cara mencegah pembentukan senyawa radikal bebas baru dan memutus reaksi radikal berantai. Antioksidan non enzimatis atau sering disebut antioksidan sekunder terdiri dari vitamin C, A, E,  $\beta$  karoten, tokoferol dan flavonoid berfungsi menangkap senyawa oksidan dan mencegah terbentuknya reaksi radikal berantai (Winarsi, 2007).

Senyawa antioksidan alami terdiri dari senyawa fenolik, polifenol yang dapat berupa golongan flavonoid, turunan asam sinamat, turunan asam galat, kumarin, tokoferol, dan asam organik polifungsional. Flavonoid adalah senyawa yang terdiri dari 15 atom karbon yang umumnya tersebar di dunia tumbuhan. Flavonoid tersebar luas di tanaman mempunyai banyak fungsi. Flavonoid adalah

pigmen tanaman untuk memproduksi warna bunga merah atau biru pigmentasi kuning pada kelopak yang digunakan untuk menarik hewan penyerbuk (Aqil *et al.*, 2006).

Golongan flavonoid yang memiliki aktivitas antioksidan meliputi flavon, flavonol, isoflavon, katesin, dan kalkon flavonoid hampir terdapat pada semua bagian tumbuhan termasuk buah, akar, daun dan kulit luar batang (Worotikan, 2011). Dibandingkan dengan jenis flavonoid lain, jenis flavonol dan flavon merupakan dua dari jenis flavonoid yang paling banyak terdapat dalam tanaman sayur-sayuran (Robinson, 2007). Flavonol terdiri atas quercetin, kaempferol, dan myricetin. Flavon yang terdiri atas apigenin dan luteolin, hanya ditemukan pada bahan pangan tertentu, contohnya seledri, lada (hanya luteolin), dan peterseli (hanya apigenin) (Lee, 2008).

Manfaat flavonoid antara lain untuk melindungi struktur sel, meningkatkan efektifitas vitamin C, antiinflamasi, mencegah keropos tulang dan sebagai antibiotik (Haris, 2011).

## 2.5. Daun Ginseng Jawa

### 2.5.1. Taksonomi

Divisi	: Magnoliophyta
Klas	: Magnoliopsida
Anak-klas	: Caryophyllidae
Bangsa	: Caryophyllales
Suku	: Portulacaceae
Marga	: Talinum
Jenis	: Talinum triangulare (Jacq.) Willd. (Setijo, 2006)

### 2.5.2. Morfologi tanaman ginseng jawa (*Tallinum triangulare*)

Ginseng jawa ditanam sebagai tanaman hias atau tanaman obat, kadang ditemukan tumbuh liar. Tumbuhan ini berasal dari Amerika tropis. Di Jawa tumbuh pada ketinggian 5 - 1.250 m dpl. Terna tahunan, tegak, tinggi 30 - 60 cm, batang bercabang di bagian bawah dan pangkalnya mengeras. Daun tunggal, letak berhadapan, bertangkai pendek, bundar telur sungsang, tepi rata, ujung dan pangkal runcing, panjang 3 - 10 cm, lebar 1,5 - 5 cm. Perbungaan majemuk dalam malai di ujung tangkai, berbentuk anak payung menggarpu yang mekar di sore hari, warnanya merah ungu. Buahnya buah kotak, diameter 3 mm, bijinya kecil, hitam, bulat gepeng (Andarwulan *et al.*, 2012).



(Data Primer, 2016)

Gambar 2.11. Daun Ginseng Jawa (*polybag* yang digunakan ukuran 25x25cm)



### 2.5.3. Kandungan ginseng jawa

Ginseng jawa (*Talinum triangulare*) merupakan salah satu tumbuhan berkhasiat obat. Daun ginseng jawa ini mengandung senyawa flavonoid, alkaloid, saponin, dan tannin (Aja *et al.*, 2010). Jenis flavonoid juga diketahui dalam penelitian terdahulu oleh Andarwulan (2012), yaitu quersetin, kaempferol, antosianin, asam klorogenat, asam kafeat, dan asam ferulat. Daun ginseng jawa (*Talinum triangulare*) mengandung flavonoid yang 90% adalah kaempferol (Aja *et al.*, 2010). Kaempferol diketahui memiliki beberapa aktivitas farmakologis, seperti antioksidan, antimikroba, anti inflamasi, anti-kanker, *neuroprotective*, antidiabetik, analgesic, dan anti alergi (Calderón-Montaña, 2011). Beberapa hasil dari penelitian terdahulu menunjukkan bahwa konsumsi makanan kaya kaempferol akan menurunkan resiko beberapa penyakit termasuk penyakit kardiovaskuler (Lin J *et al.*, 2007). Saponin dapat mengurangi resiko aterosklerosis karena kemampuannya dalam mengikat kolesterol (Sangi *et al.*, 2008).

Tabel 2.1. Kandungan Antioksidan Daun Ginseng Jawa

<b>Komponen zat non-gizi</b>	<b>Kandungan per 100 gr</b>
Total Fenol	64,64 mg
Quersetin	0,41 mg
Kaemferol	3,52 mg
Antosianin	0,22 mg
Asam Klorogenat	0,38 mg
Asam Kafeat	0,41 mg
Asam Ferulat	0,09 mg

(Andarwulan *et al.*, 2012)



Tabel 2.2. Kadar Fenolik Total Daun Ginseng Jawa

Sampel	Kadar Fenolik±SE (mg/g ekstrak)	Kadar Fenolik±SE (mg/g daun)
Ekstrak Heksan	97,94 ± 11,95 (a)	9,56 ± 1,16 (a)
Ekstrak Etil Asetat	153,46 ± 6,59 (c)	17,14 ± 0,74 (b)
Ekstrak Etanol	171,03 ± 16,71 (d)	31,47 ± 3,07 (d)
Ekstrak Metanol	122,52 ± 8,51 (b)	33,21 ± 2,31 (d)
Ekstrak Air	95,56 ± 4,59 (a)	22,13 ± 1,06 (c)
Ekstrak Air Panas-Daun Segar	107,36 ± 6,94 (x)	32,66 ± 2,11 (x)
Ekstrak Air Panas-Daun Kering	116,11 ± 8,33 (y)	19,89 ± 1,43 (y)

(Lydia, 2009)

## 2.6. Tikus Putih

Lebih dari 90% dari semua hewan uji yang digunakan di dalam berbagai penelitian adalah binatang pengerat, terutama mencit (*Mus musculus* L.) dan tikus (*Rattus norvegicus* L.). Hal ini disebabkan karena secara genetik, manusia dan kedua hewan uji tersebut mempunyai banyak sekali kemiripan. Terdapat beberapa galur tikus yang sering digunakan dalam penelitian. Galur-galur tersebut antara lain: Wistar, Sprague-Dawley, Long Evans, dan Holdzman). Jenis mencit dan tikus yang paling umum digunakan adalah jenis albino galur Sprague Dawley dan galur Wistar (Wolfenshon dan Lloyd, 2013).

Klasifikasi Tikus putih (*Rattus norvegicus*) adalah (Krinke, 2006):

Kingdom	: Animalia
Divisi	: Chordata
Kelas	: Mammalia
Ordo	: Rodentia
Famili	: Muridae
Subfamili	: Murinae
Genus	: Rattus
Spesies	: <i>Rattus norvegicus</i> L.

Tabel 2.3. Data Fisiologis Tikus Putih (*Rattus norvegicus*)

Nilai Fisiologis	Kadar
Berat tikus dewasa	Jantan 450-520 gram Betina 250-300 gram
Kebutuhan makan	5-10g/100g berat badan
Kebutuhan minum	10 ml/100g berat badan
Jangka hidup	3-4 tahun
Temperatur rektal	36 <sup>0</sup> C – 40 <sup>0</sup> C
Detak jantung	250-450 kali/menit
Tekanan darah	Sistol : 84-134 mmHg Diastol : 60mmHg
Laju pernapasan	70-115kali/menit
Serum protein (g/dl)	5,6-7,6 g/dl
Albumin (g/dl)	3,8-4,8 g/dl
Globulin (g/dl)	1,8-3 g/dl
Glukosa (mg/dl)	50-135 mg/dl
Nitrogen urea darah (mg/dl)	15-21 mg/dl
Kreatinin (mg/dl)	0,2-0,8 mg/dl
Total bilirubin (mg/dl)	0,2-0,55 mg/dl
Kolesterol (mg/dl)	40-130 mg/dl

(Suzanne, 2012)

Tikus putih atau yang lebih dikenal dengan tikus albino ini lebih banyak dipilih karena tikus yang dilahirkan dari perkawinan antara tikus albino jantan dan betina mempunyai tingkat kemiripan genetis yang besar, yaitu 98%, meskipun sudah lebih dari 20 generasi. Bahkan setelah terjadi perkawinan tertutup di antara tikus albino ini, mereka masih mempunyai kemiripan genetis yang sangat besar yaitu 99,5% (Krinke, 2006).



(Krinke, 2006)

Gambar 2.12. Tikus Putih (*Rattus norvegicus strain wistar*)

Tabel 2.4. Perbandingan Pembuluh Darah Tikus dan Manusia

Bagian-Bagian	Tikus	Manusia
<b>Lapisan arteri</b>	Tunika intima, tunika media, tunika adventisia	Sama dengan tikus
<b>Elastisitas arteri</b>	Mengandung lamina elastika	Sama dengan tikus
<b>Lapisan otot arteri</b>	Lapisan terdiri dari sel – sel otot polos; lamina Elastic Externa (LEE) and Lamina Elastica Interna (IEL)	Sama dengan tikus
<b>Arteriole</b>	Terdiri Dari (1-2 lapisan sel) lapisan tebal kulit Otot tipis; ditemukan pericyte intermiten	Sama dengan tikus
<b>Kapiler</b>	Tidak ada IEL dari lapisan sel otot polos; ditemukan pericytes intermiten	Sama dengan tikus
<b>Jaringan ikat subendotelial</b>	Jarang ditemukan	Ditemukan jumlah yang bervariasi : Biasanya di pembuluh darah yang lebih besar
<b>Vasa vasorum</b>	Jarang terlihat, hampir tidak pernah mencapai pembuluh darah	Kadang – kadang terlihat
<b>Vena pulmonary</b>	Dikelilingi oleh kardiomiosit sampai ke parenkim paru	Kadang dikelilingi kardiomiosit ujung jantung

(Suzanne, 2012)